

Axillary lymph node involvement in breast cancer : prognostic and surgical implications in the sentinel node era

Citation for published version (APA):

Kuijt, G. P. (2014). *Axillary lymph node involvement in breast cancer : prognostic and surgical implications in the sentinel node era*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20141016gk>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20141016gk](https://doi.org/10.26481/dis.20141016gk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary, general discussion and future perspectives



Summary, general discussion and future perspectives

Over the last 50 years, the surgical treatment of breast cancer has become increasingly organ sparing. Not only is the breast conserved whenever possible, but with the introduction of the sentinel node concept, the surgical treatment of the axillary lymph nodes has also become less invasive. This paradigm shift, from standard axillary lymph node dissection for every person with primary breast cancer to the general acceptance of the sentinel node concept, requires evaluation regarding its safety. This thesis presents studies that evaluate this shift from standard axillary lymph node dissection to the sentinel node concept to the widespread use of sentinel node biopsy. The studies presented in the first three chapters evaluate the safety of performing a sentinel node biopsy as the sole procedure in women *without* sentinel lymph node metastases. The other four chapters contain studies that search for patient groups *with* sentinel lymph node metastases in which axillary lymph node dissection can be safely avoided.

A general introduction and outline of the thesis is presented in **Chapter 1**. With the introduction of a new diagnostic procedure, it is of course important to evaluate its safety. Especially of concern when the sentinel node concept was developed was the idea that unrecognized tumour deposits might be left behind in the axilla, possibly resulting in a higher risk of regional relapse of the disease and not being able to identify all patients for whom adjuvant systemic treatment or radiation therapy are needed. Ultimately, such drawbacks might also affect the chances of cure. Therefore, we chose to perform several studies to evaluate patient outcomes to determine if the sentinel node procedure is a safe alternative for the standard axillary lymph node dissection.

Chapter 2 presents the early results of the first 100 sentinel node negative breast cancer patients treated at the Máxima Medical Centre in Veldhoven without axillary lymph node dissection. We also evaluated the morbidity of the sentinel lymph node biopsy procedure by asking our patients to fill in a questionnaire one year after surgery. Median follow up was 24 months during which only one patient developed an axillary recurrence. Regarding the morbidity related to the sentinel node procedure, 12 patients had residual complaints such as scar tenderness, shoulder or arm disability, or new pain after the operation. Two of these 12 women reported having changed their hobbies, sports or daily activities because of the sentinel lymph node biopsy procedure. None of the patients had developed lymphedema or needed post-operative physiotherapy. From the results of this study we concluded that the sentinel lymph node biopsy without further axillary lymph node dissection in patients with sentinel node negative disease promised to be safe and that it could be considered to be the new standard of care for early stage primary breast cancer patients.

Data collected by the Eindhoven Cancer Registry gave us the opportunity to compare prognosis of breast cancer patients having a negative sentinel node with no further axillary treatment (n = 880) to those with negative axillary nodes who had undergone traditional axillary lymph node dissection (n = 1681). This study is presented in **Chapter 3**. As expected, follow-up was shorter in the sentinel node group, with a median of 3.6 years, as compared to a median follow up of 7.7 years in the lymph node dissection group. Five-year overall survival rates were 89% for the sentinel node patients and 85% for the lymph node dissection patients. After adjustment for age, tumour size, tumour location, tumour histology, tumour grade, mitotic activity index, hormone receptor status, and local and systemic treatment in multivariate Cox regression analysis, the hazard ratio for overall mortality of patients undergoing lymph node dissection versus those undergoing sentinel node biopsy was 1.23 (95% confidence interval 0.93-1.64). This shows that early survival after a sentinel node biopsy as a sole procedure is equivalent to the early survival after an extensive lymph node dissection procedure in patients with node-negative breast cancer.

With the passing of time, we became aware that more axillary recurrences had occurred in the first 100 early breast cancer patients with a negative sentinel node, reported in chapter 2. This gave us reason to return to the patient files of this patient group after a median follow up of 6.5 years, the results of which are reported in **Chapter 4**. Of the 99 patients for whom follow up was available, 18 had a repeat episode of breast cancer. Five of these patients had developed an ipsilateral axillary recurrence between 14 and 90 months after their sentinel lymph node biopsy procedure. This showed that the risk of axillary recurrence after a sentinel node only procedure is higher than originally reported and that it was a misconception to think that axillary recurrences will only occur within the first few years after diagnosis.

In **Chapter 5** we changed our focus of study to breast cancer patients with positive axillary lymph nodes. In the early sentinel lymph node biopsy era, it was hypothesized that patients with small sized, so called micrometastases might have a more favourable prognosis than those with macrometastases. This was studied using Eindhoven Cancer Registry data. Between 1975 and 1997, 10,111 patients had been diagnosed as having primary breast cancer and who all had undergone conventional axillary lymph node dissection. Three subgroups were compared with respect to overall survival: patients without axillary metastasis (pN0 group), patients with only axillary micrometastasis (≤ 2 mm, the pN1a group according to TNM classification of 2002), and patients with a macrometastasis (> 2 mm, the pN1 group according to TNM classification of 2002). Being pN1a instead of pN0 increased the relative risk of dying by 32% annually. After accounting for adjuvant systemic treatment, this relative risk increased to 51%. Similarly, being pN1 instead of pN0 increased the risk of dying by 34% annually, and, after exclusion of the patients using adjuvant systemic treatment, the relative risk increased to 91%. This showed that, based on 25 years of clinical

practice in general hospitals, having an axillary lymph node metastasis has a significant impact on the chance of dying in any given year during follow-up, and that this unfavourable influence was independent of age or tumour size. Looking at the prognosis, having a lymph node with a “small” micrometastasis was more comparable to having a node with a “large” macrometastasis than it was to having no axillary metastases at all. In interpreting these results, it is important to realize that this study was based on patients treated in the pre sentinel node era and that pathological staining was done with haematoxylin and eosin (H&E) only, and not with immuno-histochemical techniques. As a consequence, small micrometastases could have been missed. From this study we can thus conclude that finding a micrometastasis with H&E staining is of clinical significance for the patient, and that it will result in a prognosis that is largely similar to the prognosis of a patient with a macrometastasis in one lymph node. However, also in more recent studies, which did include patients in whom micrometastases had been diagnosed by immunohistochemical techniques following sentinel node biopsy, an unfavourable impact of micrometastatic disease on prognosis was observed^{1,2}.

Chapter 6 presents a study of patients undergoing axillary lymph node dissection in which we compared the clinico-pathological characteristics between the patients with only one positive lymph node and those with more than one positive lymph node. Again, Eindhoven Cancer Registry data was used to answer this question, and 489 patients with only one positive lymph node and 817 patients with more than one positive axillary lymph node were selected. All patients had undergone complete axillary dissection in the period 1984-2000, not preceded by a sentinel node biopsy. In the univariate and multivariate analysis larger tumour size, more than 15 lymph nodes harvested, the existence of extranodal extension of axillary metastasis, and tumour involvement of the apex of the axilla were found to be positively correlated with having more than one positive axillary lymph node. Interestingly, in light of the study presented in chapter 5 on the prognosis of a micrometastasis, this study found that having a micrometastasis decreased the likelihood of having more than one positive axillary lymph node (odds ratio 0.2). Thus, while micrometastasis has a negative influence on survival it seems that finding a micrometastasis makes it more likely that only one axillary lymph node is involved. Findings relevant for the sentinel node era are that tumour size, finding a lymph node with macrometastatic disease and having extranodal extension are positively correlated to having more than one positive axillary lymph node. As axillary clearance is required to know this parameter, the number of lymph nodes harvested cannot be used to identify patients with a positive axillary lymph node in whom axillary lymph node dissection might be safely avoided. The same goes for tumour involvement of the apex of the axilla: the sentinel node is rarely found in the apex, but if it is, then axillary clearance should surely follow, considering the high risk (odds ratio 9.1) of having more than one positive lymph node. In summary, this study shows that tumour size, size of the axillary metastasis,

and the existence of extranodal extension should all be taken into account if we want to find patients with a positive sentinel node in whom axillary lymph node dissection can be safely avoided.

In 2003, Dr. Kimberly van der Zee and colleagues developed the Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) nomogram, the first predictive system that was able to quantify the risk of additional non-sentinel lymph node metastases for an individual breast cancer patient with a positive sentinel lymph node biopsy. In **Chapter 7**, we present the performance of the MSKCC nomogram in our own cohort of patients with a positive sentinel node biopsy who subsequently underwent axillary lymph node dissection. There were 168 patients available for analysis, all diagnosed and treated at the Máxima Medical Centre in the Netherlands. The predicted probability of non-sentinel lymph node metastases was calculated for each patient using the online MSKCC risk calculator. The false negative rates of having non-sentinel lymph node metastases at 5, 10, and 15% risk thresholds was found to be 20, 14, and 19% respectively. In other words, one in five to seven patients was incorrectly classified as having no additional metastases irrespective of choosing a lower or higher cut off threshold. The specificities at the 5, 10, and 15% thresholds were 4, 27, and 32% respectively. Finally, a receiver operating characteristic curve was constructed and the area under the curve was found to be 0.68. This means that the MSKCC nomogram is only able to correctly discriminate two out of three patients with additional non-sentinel node metastases. Our conclusion is that, based on the performance in this cohort, the MSKCC nomogram is not very useful to make *individual* treatment decision for our patients with sentinel lymph node positive breast cancer.

Besides the MSKCC nomogram, many other nomograms and scoring systems have become available to predict in which patients with a positive sentinel lymph node, axillary dissection might be safely avoided. **Chapter 8** is a head to head comparison of nine tools predicting non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node biopsy positive breast cancer patients. The systems tested were: the MSKCC nomogram, the Stanford nomogram, the Mayo nomogram, the Cambridge nomogram, the Gur nomogram, the MOU nomogram; and three scoring systems: the Saidi, the Tenon, and the MD Anderson scores. There were 176 primary breast cancer patients available for testing and a predicted probability of having non-sentinel lymph node metastases of 10% was used. This means that a risk of 10% or less was considered to be low enough to withhold a complete axillary lymph node dissection. Best calibrated, that is how close predicted outcomes were to the actual outcomes, was the Mayo model, with a line slope on the validation plot of 0.74 compared to the MSKCC nomogram that had a line slope of 0.70. A perfectly calibrated validation plot has a line slope equal to one. The Mayo model however, was not able to identify any patient with a risk lower than 20% of having non-sentinel lymph node metastases. Least well calibrated were the Stanford and MD Anderson models. The MSKCC

nomogram also had the best discrimination, meaning it had the highest likelihood to accurately differentiate between individuals who have non-sentinel lymph node metastasis and those who have not, with an area under the Receiver Operating Characteristic curve of 0.69. Finally, the MSKCC identified only 38 low risk patients (22%) with a false negative percentage of 13.2%, where 10% was to be expected due to the chosen threshold value. We concluded that the MSKCC nomogram performs better than the other available predictive systems, but that none perform well enough to be implemented in general daily practice.

General discussion and future perspectives

Historically, the surgical treatment of breast cancer involved the breast as well as the ipsilateral axilla. During the last decades, the treatment of both anatomical regions has undergone a paradigm shift. Treatment of the primary breast tumour has evolved from radical mastectomy to breast conserving treatments, while treatment of the axilla has evolved from standard axillary lymph node dissection to routine sentinel lymph node procedures in patients with a clinical negative axilla, confirmed by ultrasound, as a strategy causing clearly less morbidity³⁻⁵.

Axillary lymph node surgery in breast cancer serves dual purposes. The first is to determine prognosis, because axillary lymph node status is included in decision making for adjuvant systemic therapy and radiation therapy. Secondly, there is the aspect of regional disease control. Breast cancer treatment goals are to maximize patient survival and disease free interval, with as little burden to the patient as possible. The question now and going forward is whether axillary surgery can further be reduced in breast cancer treatment without compromising long term outcome.

Currently, in patients with a clinically negative axilla the use of a sentinel lymph node procedure has been accepted as the gold standard, at least in patients with cT1-2 tumours, without multicentricity and no (recent) axillary surgery. For patients with cT3 tumours the sentinel lymph node procedure may be used, although the yield is relatively low because of the higher nodal involvement rate. Nowadays, axillary ultrasound is routinely used to confirm a clinically node-negative status. In case of positive or doubtful ultrasound findings, cytology or needle biopsy is performed to identify patients with node metastases who should undergo axillary lymph node dissection⁶.

The Z0011 trial is the first and, so far, only trial in which sentinel lymph node positive breast cancer patients were randomized between completion axillary lymph node dissection and a wait-and-see policy⁷. This study demonstrated that after a median follow-up of more than 6 years, the regional recurrence rate was less than 1% and not

different between treatment arms. It was concluded that in patients with a low axillary tumour burden, axillary lymph node dissection may no longer be justified. However, the results of the Z0011 trial cannot necessarily be generalized to all sentinel lymph node positive patients, as these concerned selected patients with clinical T1-2 breast cancer, who were all treated with adjuvant systemic therapy and with lumpectomy and tangential-field whole breast radiation therapy that may have involved at least a part of the axilla. It is currently unclear whether omission of completion axillary treatment is safe in patients with more than two positive sentinel lymph nodes, in patients with sentinel node positive disease who undergo mastectomy without radiation therapy, or in patients who undergo partial or modern three-dimensional (3D) radiotherapy after lumpectomy, or in those who do not receive adjuvant systemic therapy.

National statistics on breast cancer treatment in the Netherlands show that our patient population is different from the population in the Z0011 study. In the NABON Breast Cancer Audit (NBCA), it is reported that on average 60% of patients diagnosed in the years 2011 and 2012 underwent breast-conserving treatment. When breast-conserving treatment was applied, then nearly all (98%) did receive adjuvant radiation therapy, but mostly with modern radiotherapy techniques, including 3D planning. In the Z0011 study, 97% of patients received adjuvant systemic therapy, most of them also including chemotherapy, whereas in the Netherlands of patients younger than 70 years of age with node-positive breast cancer only 73% received adjuvant chemotherapy, and of patients older than 70 years only 3% did in fact receive adjuvant chemotherapy. In patients with ER positive disease who were considered candidates for adjuvant systemic therapy according to the national NABON guidelines, 91% received adjuvant endocrine therapy. In the overviews of the Early Breast Cancer Trial Co-operative Group, it was shown that adjuvant systemic therapy has a clear impact on locoregional disease control⁸.

Whether axillary irradiation can replace axillary lymph node dissection was the subject of the AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy Or Surgery?) study, in which patients with sentinel node metastases were randomized between axillary irradiation or lymph node dissection⁹. At a median follow up of 6.1 years, they found no difference in axillary recurrence between the two groups (0.54% after axillary lymph node dissection and 1.03% after radiation). Also, there were no significant differences in overall survival or disease free survival. Of note, a part of these patients had four or more positive lymph nodes that apparently did not have a detrimental outcome from radiotherapy only. Quality of life issues between the two treatment arms were also similar with more lymph oedema in the axillary lymph node dissection group (28% versus 14% after 5 years), but more shoulder mobility issues in the radiation therapy group. Criticism after presentations at large meetings concerned questions on the size of axillary surgery (often including level III) and on the field of

radiotherapy (also including level III, supraclavicular field). So, questions that yet have to be addressed are the safety of less extensive radiotherapy on regional recurrence rate and on the occurrence of post radiation fibrosis in the long term.

It was recently proposed to revise the national treatment (NABON) guidelines with respect to axillary treatment, taking the Z0011 study, the AMAROS trial, and observational series such as those included in this thesis into account. The proposal is to withhold completion axillary lymph node dissection in patients with sentinel node micrometastases and with no other unfavourable risk factors and treated with adjuvant systemic therapy (irrespective of breast surgery type). Furthermore, patients with sentinel node micrometastases and additional risk factors or in patients with macro metastases in one to two sentinel nodes without risk factors, who are undergoing breast conserving therapy and adjuvant systemic therapy, may be treated with axillary lymph node dissection or alternatively with level I/II axillary radiotherapy. This amendment is currently being discussed. The proposal is still quite restrictive, because of uncertainties about the protective effect of tangential radiotherapy fields and systemic therapy on axillary recurrence rates in the Z0011 trial. But the trend towards less (axillary) surgery and more systemic treatment and more axillary radiotherapy has been set and is likely to continue.

In the decision-making process towards the patient, the risk of relapse - due to withholding treatment - should be translated in the risk of death. In an EBCTCG meta-analysis on breast radiotherapy it was reported that overall, about one breast cancer death could be avoided by year 15 for every four loco-regional recurrences avoided by year 10⁸. If we assume the same holds true for axillary recurrences, and if we would estimate that after 10 years of follow-up in patients with relative favourable primary tumour characteristics and limited sentinel involvement and no further axillary treatment an additional 1% regional relapse is anticipated, an additional 0.25% death would occur by year 15. Or, in other words, in this example the number needed to undergo further axillary treatment is about 400 to prevent one death. That implies that we are currently moving to less surgery to reduce shoulder and arm morbidity, but thereby accepting a small increase in number of deaths.

To support these trends towards less extensive surgery of the axilla and to allow personalized care, we will need prediction models with larger discriminative power than the ones that are currently available. Of all patients with macrometastases in the sentinel node, only 55% will have metastases in one or more of the remaining (non-sentinel) lymph nodes. This implies that 45% of all patients with sentinel node macro metastases do not benefit from completion axillary lymph node dissection, but nonetheless suffer from its potential side effects. Moreover, a completion axillary lymph node dissection might also not be necessary for those patients showing a pathologic complete remission to neo-adjuvant systemic therapy. In a recent

retrospective study in the South-East of the Netherlands, it was shown that 20-42% of patients, who were treated with neo-adjuvant chemotherapy and with proven axillary involvement at diagnosis, obtained a pathologic complete remission in the axilla¹⁰. With current available nomograms it is, however, still hard to predict who will have a complete pathological response on systemic therapy and who not.

One way to go to reduce the number of patient needing completion axillary lymph node dissection might be to increase the use of chemotherapy in the neo-adjuvant setting, once the indication for systemic therapy has been set at primary breast cancer diagnosis. Although the reliability of the sentinel node procedure is slightly better when it takes place before neo-adjuvant chemotherapy, there appears to be a potential role for its use after neo-adjuvant chemotherapy^{11,12}. This might result in a higher number of sentinel node *negative* procedures. Increasing the use of neo-adjuvant chemotherapy, in combination with delaying the sentinel node procedure until after the end of chemotherapy, may be of benefit for patients with a clinically negative axilla as well as for those with a clinically positive axilla. A potential disadvantage of performing a sentinel lymph node procedure after neo-adjuvant chemotherapy is a lower detection rate and higher false-negative rate, but this may be acceptable in the light of preventing unnecessary axillary lymph node dissection in those with a complete pathological response in the axilla¹².

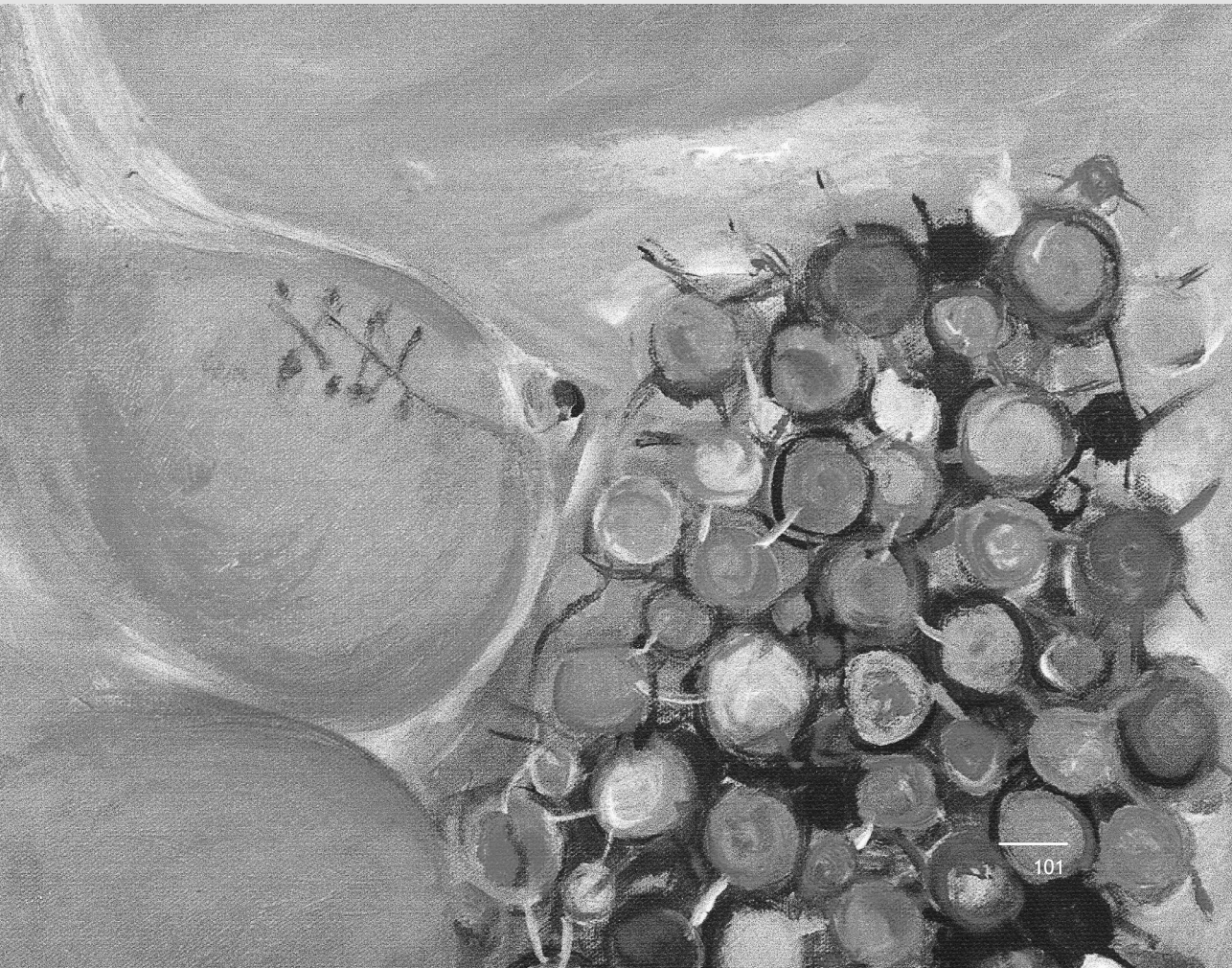
With increasing insight into molecular pathways and with increasingly effective systemic therapies, it is expected that more and more patients will no longer need axillary treatment in the future. And with improved predictive systems, we expect that the trend of more personalized care will continue. Further, we may be able to identify patients with clinically negative axillary lymph nodes undergoing breast conserving therapy, who do not benefit from a sentinel lymph node procedure in terms of improved regional recurrence rate through indication for systemic therapy or further regional therapy. In these, the sentinel node procedure may safely be omitted. A prospective randomized trial on this question will start in the Netherlands soon (M. Smidt, personal communication).

In conclusion, the trend towards less invasive surgery in the treatment of early breast cancer patients will likely continue. The next step may be a paradigm shift from the current treatment strategy for the axilla of *treating all* women with a positive sentinel lymph node by axillary lymph node dissection, *except...* to a strategy of *treating none unless* they have other poor prognostic indicators. The latter will be especially likely if the patient will already be receiving adjuvant radiation therapy and/or adjuvant systemic treatment. While more research needs to be done, the trend toward less invasive surgical treatment of the axilla will benefit breast cancer patients everywhere.

References

1. De Boer M, van Deurzen CHM, van Dijck JAAM, Borm GF, van Diest PJ, Adang EMM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:653–63.
2. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2008;206:261–8.
3. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg*. 2008;247:207–13.
4. Schijven MP, Vingerhoets AJJM, Rutten HJT, Nieuwenhuijzen GAP, Roumen RMH, van Bussel ME, e.a. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:341–50.
5. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:4312–21.
6. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS 3rd, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg*. 2011;254:243–51.
7. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569–75.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707–16.
9. Rutgers EJ, Donker M, Straver ME, Meijnen P, Velde CJHVD, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [cited 9 December 2013];31(suppl; abstr LBA1001). Accessed from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/109779-132>.
10. Schipper RJ, Moosdorff M, Nelemans PJ, Nieuwenhuijzen GA, de Vries B, Strobbe LJ, et al. A Model to Predict Pathologic Complete Response of Axillary Lymph Nodes to Neoadjuvant Chemo (Immuno) Therapy in Patients With Clinically Node-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2014 Jan 3. Epub ahead of print.
11. Van Deurzen CHM, Vriens BEPJ, Tjan-Heijnen VCG, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2009;45:3124–30.
12. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609–18.

Samenvatting



Samenvatting

De chirurgische behandeling van borstkanker is in de afgelopen drie decennia in toenemende mate orgaansparend geworden. Niet alleen wordt de borst zelf vaker gespaard, maar met de komst van de schildwachtklierprocedure is ook de chirurgische behandeling van de oksel minder invasief geworden. Er is een verschuiving opgetreden van het routinematige verrichten van een okselklierdissectie bij iedere patiënt naar het achterwege laten van deze ingreep bij patiënten met een negatieve schildwachtklier. In dit proefschrift worden studies gepresenteerd over deze verschuiving van standaard een okselklierdissectie naar standaard een schildwachtklier procedure bij het merendeel van de vrouwen met primair borstkanker. De eerste drie studies gaan over de veiligheid van de schildwachtklierbiopsie zonder aanvullende okselklierdissectie bij vrouwen *zonder* uitzaaiingen in de schildwachtklier. De daarop volgende vier studies richten zich op het vinden van groepen patiënten *met* uitzaaiingen in de schildwachtklier bij wie een okselklierdissectie mogelijk achterwege gelaten kan worden.

Een algemene introductie en een beschrijving van de opbouw van het proefschrift en de doelstellingen van de verschillende studies worden gepresenteerd in **Hoofdstuk 1**. De introductie van een nieuwe diagnostische procedure vereist vanzelfsprekend dat de veiligheid ervan wordt geëvalueerd. Met de komst van de schildwachtklierprocedure waren er zorgen dat uitzaaiingen over het hoofd gezien zouden worden en achter konden blijven in de oksel. Deze vrouwen zouden daardoor een hogere kans op een okselrecidief kunnen hebben en daardoor mogelijk onterecht geen adjuvante systeemtherapie of radiotherapie krijgen. Uiteindelijk zou hierdoor eveneens de kans op genezing kleiner kunnen zijn. Om na te gaan of deze zorg terecht is, is een aantal studies gedaan waarin is geëvalueerd of de schildwachtklier procedure een veilig alternatief is voor de routinematige okselklierdissectie van voorheen. De resultaten hiervan worden gepresenteerd in de hoofdstukken 2 tot en met 4.

Hoofdstuk 2 presenteert de uitkomsten van de eerste 100 vrouwen met een negatieve schildwachtklier in het Máxima Medisch Centrum in Veldhoven bij wie geen aanvullend okselklierdissectie is verricht. Daarnaast is er ook gekeken naar de morbiditeit van de schildwachtklierprocedure door middel van een vragenlijst die de vrouwen één jaar na deze ingreep ontvingen. Na een mediane follow up van 24 maanden was bij één patiënt een okselklierrecidief ontstaan. Daarnaast waren er 12 patiënten die een jaar na de schildwachtklierprocedure nog aan de procedure gerelateerde klachten hadden, zoals een gevoelig litteken, functieverlies van schouder of arm, of pijn die na de ingreep ontstaan was. Twee van deze 12 vrouwen hadden hun hobby's, sport of dagelijkse activiteiten moeten aanpassen vanwege de schildwachtklierprocedure. Echter, geen van de vrouwen had lymfoedeem ontwikkeld of gebruik gemaakt van fysiotherapie. Uit deze resultaten concludeerden wij dat een

negatieve schildwachtklierprocedure zonder aanvullend okselklierdissectie veilig is en minder bijwerkingen geeft dan een okselklierdissectie. Naar onze mening diende de schildwachtklierprocedure de nieuwe standaard te zijn voor het stageren van de oksel bij patiënten met een primair mammacarcinoom.

Het Integraal Kankercentrum (IKZ) te Eindhoven, sinds 1 januari 2014 gefuseerd met het Integraal Kankercentrum Nederland, beschikt over een langlopende kankerregistratie waarin uitgebreide informatie van een groot aantal patiënten is vastgelegd. Dit gaf ons de kans om de prognose van een groep vrouwen met borstkanker met een negatieve schildwachtklierprocedure te vergelijken met een historische controlegroep van vrouwen met een negatieve okselklierstatus na een volledige okselklierdissectie. Deze studie wordt gepresenteerd in **Hoofdstuk 3**. Omdat de patiënten met een schildwachtklierprocedure in een recentere periode waren behandeld dan de patiënten met een okselklierdissectie was de duur van hun follow-up korter (3,6 jaar versus 7,7 jaar). De 5-jaars overleving was 89% in de groep met een schildwachtklierprocedure en 85% in de groep met een okselklierdissectie. Na correctie voor leeftijd, tumorgrootte, tumorlokalisatie, tumorhistologie, tumorgradatie, mitotische activiteit index, hormoonreceptor status en lokale en systemische behandeling in een multivariate Cox regressie analyse bleek het risico op overlijden statistisch niet significant te verschillen tussen de patiënten met een okselklierdissectie en de patiënten met een schildwachtklierprocedure (hazard ratio 1,23; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,93-1,64). Dit resultaat duidt erop dat het achterwege laten van het okselkliertoilet bij patiënten met een negatieve schildwachtklierprocedure niet ten koste gaat van de prognose.

Door de ruimere toepassing van de schildwachtklierprocedure werden chirurgen ook vaker geconfronteerd met patiënten met een okselklierrecidief. Dit was reden om naar de lange termijn resultaten te kijken bij de eerste 100 schildwachtkliernegatieve vrouwen zonder aanvullende okselklierdissectie die ook in Hoofdstuk 2 werden beschreven. De mediane follow-up van deze groep bedroeg inmiddels 6,5 jaar. De resultaten staan beschreven in **Hoofdstuk 4**. De follow-up was volledig voor 99 van de 100 patiënten. Van hen hadden er 18 opnieuw met borstkanker te maken gekregen. Bij vijf van deze 18 patiënten was sprake van een okselklierrecidief in de behandelde oksel, 14 tot 90 maanden na de schildwachtklierprocedure. Dit laat zien dat het risico op okselklierrecidief bij de schildwachtklierprocedure hoger is dan oorspronkelijk werd gedacht en dat het voorbarig was geweest om op basis van de korte termijn resultaten te veronderstellen dat recidivering alleen in de eerste paar jaar na de behandeling van de oksel plaatsvindt.

In **Hoofdstuk 5** wordt de focus van het onderzoek verlegd van de vrouwen *zonder* uitzaaiingen naar vrouwen *met* uitzaaiingen in één of meer schildwachtklieren. Deze kleine uitzaaiingen worden aangeduid als micrometastasen. Door de introductie van

de schildwachtlierprocedure nam het aantal patiënten met micrometastasen toe. Vermoed werd dat de prognose van deze patiënten beter was dan die van patiënten met grotere, zogenaamde macrometastasen in de lymfeklieren. Met deze vraag keerden we terug naar de kankerregistratie van het IKZ waar tussen 1975 en 1999 10.111 patiënten waren geregistreerd met de diagnose primaire borstkanker en die allemaal een okselklierdissectie hadden ondergaan. De overleving van de volgende drie subgroepen werd vergeleken: de groep zonder okselkliermetastasering, de groep met alleen micrometastasen (diameter ≤ 2 mm) en de groep met macrometastasen (diameter > 2 mm). De groep met micrometastasen had een 32% hogere kans op overlijden per jaar ten opzichte van de groep zonder okselkliermetastasen en een 52% hogere kans wanneer uitsluitend gekeken werd naar de patiënten zonder systemische behandeling. Deze risicoverhogingen waren vergelijkbaar met de verhogingen in de groep met macrometastasen die een 34% hogere kans had op overlijden in vergelijking met de groep zonder okselkliermetastasen en een 91% hogere kans als de groep met adjuvante systemische therapie buiten beschouwing werd gelaten. We mogen dus concluderen, gebaseerd op 25 jaar praktijkuitkomsten, dat zowel micro- als macrometastasen de kans op overlijden verhogen. Deze ongunstige invloed op de prognose bleek niet verklaard te worden door verschillen in leeftijd of tumorgrootte. Uitsluitend afgaand op de prognose zou je kunnen zeggen dat het hebben van micrometastasen meer lijkt op het hebben van macrometastasen dan op het afwezig zijn van uitzaaiingen in de lymfeklieren. Deze studie betrof echter uitsluitend vrouwen die een okselklierdissectie hebben ondergaan en geen schildwachtlierprocedure. De kleuring van de lymfeklieren door de patholoog werd bij deze vrouwen uitgevoerd met hematoxyline en eosine en er werd nog geen gebruik gemaakt van moderne technieken zoals immunohistochemische kleuringen. Desalniettemin kunnen we uit deze studie concluderen dat het vinden van een micrometastase met een hematoxyline en eosine kleuring belangrijk is en dat de prognostische betekenis hiervan vergelijkbaar is met het vinden een macrometastase. Enkele recentere studies, waarin wel gebruik gemaakt werd van immunohistochemische kleuring, laten trouwens ook zien dat de prognose van vrouwen met een micrometastase slechter is.

Hoofdstuk 6 van het proefschrift is een studie waarbij de klinische en pathologische eigenschappen van patiënten met één positieve lymfeklier in de oksel vergeleken worden met patiënten die meer dan één positieve klier hebben. Het idee achter deze studie is dat de groep vrouwen met maar één positieve okselklier vergelijkbaar moet zijn met de groep vrouwen met een positieve schildwachtlierprocedure zonder verdere okselkliermetastasering. Ook hier is gebruik gemaakt van IKZ-data waarbij 489 patiënten met maar één positieve okselklier vergeleken zijn met 817 vrouwen met meer dan één positieve okselklier. Alle patiënten ondergingen een okselklierdissectie in de periode 1984-2000. Na het uitvoeren van een univariate en een multivariate analyse werd gevonden dat tumorgrootte, het vinden van meer dan 15 lymfklieren in het okselklierpreparaat, het aanwezig zijn van extranodale groei en een metastase in

de okseltop allen geassocieerd zijn met het hebben van meer dan één positieve okselklier. Een interessante bevinding, zeker in het licht van de resultaten in Hoofdstuk 5 met betrekking tot prognostische betekenis van micrometastasen, was dat bij detectie van micrometastasen de odds ratio voor het hebben van meer positieve lymfeklieren in de oksel slechts 0,2 was. Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat het vinden van een micrometastase een negatieve invloed heeft op overleving, maar dat in zo'n geval de kans groot is dat dit de enige lymfeklier is met uitzaaiingen. Bevindingen uit Hoofdstuk 6 die relevant zijn voor het schildwachtkliertijdperk zijn het feit dat de tumorgrootte en het vinden van extranodale groei gecorreleerd zijn met het hebben van meer dan één positieve okselklier. De constatering dat het verwijderen van meer dan 15 lymfeklieren uit de oksel de kans op het hebben van meer dan één positieve lymfeklier vergroot is niet relevant in het kader van de schildwachtklierprocedure. Hetzelfde geldt voor metastasering in de okseltop. De schildwachtklier zit klassiek net lateraal van de rand van de musculus pectoralis major en wordt slechts zeer zelden aangetroffen in de okseltop. Mocht hij hier toch aangetroffen worden en is deze positief, dan zou men vanwege de hoge odds ratio van 9,1 moeten concluderen dat een okselklierdissectie noodzakelijk is. Samenvattend laat deze studie zien dat de tumorgrootte, de afmeting van de metastase in de okselklier en het bestaan van extranodale groei voorspellend zijn voor de kans op het hebben van meer dan één positieve okselklier. Waarschijnlijk zijn deze factoren ook van belang voor het voorspellen van de uitgebreidheid van de uitzaaiingen in de oksel bij patiënten met een positieve schildwachtklierprocedure en het vraagstuk voor wie van hen een aanvullende okselklierdissectie noodzakelijk is.

In 2003 hebben Dr. Kimberley van Zee en haar collegae in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) een instrument ontwikkeld dat gebruik maakt van bekende risicofactoren om bij patiënten met een positieve schildwachtklierprocedure de kans te berekenen op het hebben van nog meer aangetaste lymfeklieren in de oksel. In **Hoofdstuk 7** presenteren wij de resultaten van een studie waarbij wij dit MSKCC nomogram toepassen op onze eigen patiënten. Er waren 168 patiënten beschikbaar met een positieve schildwachtklier, allen gediagnosticeerd en behandeld in het Máxima Medisch Centrum in Veldhoven. Het risico op het hebben van nog meer positieve lymfeklieren werd voor elke patiënt berekend met behulp van de online beschikbare MSKCC risico calculator. Er werd gekeken naar het percentage fout-negatieve voorspellingen van het MSKCC nomogram bij verschillende risico-grenzen. Bij een voorspeld risico op het hebben van uitzaaiingen buiten de schildwachtklier van 5%, 10% en 15% bedroeg de kans op een fout-negatieve uitslag respectievelijk 20%, 14% en 19%. Met andere woorden: onafhankelijk van de grens die werd gehanteerd om de laagrisicogroep te definiëren werd één op de vijf á zeven patiënten niet juist geclassificeerd. De specificiteit van het MSKCC nomogram bij de voorspelde risico's van 5%, 10% en 15% bedroeg respectievelijk 4%, 27% en 32%. Een receiver operating characteristic curve toonde een oppervlakte onder de curve van 0,68. Dit

betekent dat het MSKCC nomogram binnen onze populatie met ruwweg twee derde zekerheid kon vaststellen of een vrouw met voorspeld hoog risico op het hebben van uitzaaiingen elders in de oksel ook daadwerkelijk een hoog risico heeft. Op basis van deze resultaten concluderen we dat het MSKCC nomogram niet goed bruikbaar is op onze poli voor de besluitvorming over de noodzaak voor een aanvullend okselkliertoilet bij individuele patiënten met een positieve schildwachtklierbiopsie.

In navolging van MSKCC nomogram hebben diverse andere onderzoeksgroepen ook een eigen nomogram of systeem ontwikkeld waarmee bij patiënten met een positieve schildwachtklierbiopsie een schatting gemaakt kan worden van de kans op het hebben van verdere okselklieruitzaaiingen. **Hoofdstuk 8** beschrijft de resultaten van een studie waarin we de prestaties van negen gepubliceerde systemen met elkaar vergelijken. Dit zijn: het MSKCC nomogram, het Stanford nomogram, het Mayo nomogram, het Cambridge nomogram, het Gur nomogram en het MOU nomogram. Daarnaast zijn drie score-systemen meegenomen in deze analyse, te weten: de Saidi score, de Tenon score en de MD Anderson score. Voor onze analyse waren 176 patiënten beschikbaar met een primair mammacarcinoom en een positieve schildwachtklierbiopsie. Een laag risico grens van 10% op het hebben van verdere okselklieruitzaaiingen werd aangehouden. Bij een risico onder de 10% is het redelijk om een aanvullende okselklierdissectie achterwege te laten, terwijl bij een risico boven de 10% een okselklierdissectie wel noodzakelijk wordt geacht. Het Mayo nomogram bleek het best gekalibreerd, gevolgd door het MSKCC nomogram. Kalibratie geeft aan hoe goed de voorspelde uitkomsten overeenkomen met de werkelijke uitkomsten. Een ideale kalibratie heeft een 1 op 1 relatie tussen voorspelling en uitkomst. Hoewel het Mayo nomogram ten aanzien van kalibratie het best presteerde bleek het in onze praktijk niet bruikbaar omdat er geen enkele patiënt was bij wie de kans op het hebben van verdere okselklieruitzaaiingen volgens dit nomogram lager was dan 20%. Het slechts gekalibreerd waren het Stanford nomogram en de MD Anderson score. Het MSKCC nomogram bezat het grootste discriminerende vermogen. Discriminatie is een maat voor de kans dat een voorspellend systeem juist differentieert tussen een patiënt met een hoog risico en een patiënt met een laag risico op aanvullende okselkliermetastasering. Discriminatie wordt gekwantificeerd met de oppervlakte onder de receiver operating characteristic curve (AUC). Het MSKCC nomogram had een AUC van 0,69. Uiteindelijk classificeerde het MSKCC nomogram 38 patiënten als "laag risico", met een fout-negatief percentage van 13,2%. De conclusie luidde dat de MSKCC nomogram de beste eigenschappen bezit van de beschikbare voorspellende systemen maar dat de prestaties nog niet goed genoeg zijn om gebruikt te kunnen worden in de dagelijkse praktijk.

Algemene bespreking en aanbevelingen

De chirurgische behandeling van borstkanker bestaat uit behandeling van de borst alsmede de behandeling van de gelijkzijdig gelegen oksel. Gedurende de laatste decennia heeft zowel de behandeling van de borst als van de oksel een aantal grote veranderingen ondergaan. Bij het verwijderen van de primaire tumor is een verschuiving opgetreden van de radicale mastectomie naar borstsparende technieken, terwijl in de behandeling van de axilla de standaard routinematige okselklierdissectie bij een groot deel van de patiënten is vervangen door de schildwachtklierprocedure. Deze ontwikkelingen hebben geleid tot minder klachten in arm en schouder.

Het doel van het chirurgisch ingrijpen in de oksel is tweeledig. Allereerst dient het om een uitspraak te kunnen doen over de prognose en zo te bepalen of er een aanleiding is voor het geven van systemische therapie of radiotherapie. Daarnaast dient het chirurgisch ingrijpen in de oksel om de ziekte regionaal onder controle te houden. Algemene doelen van de behandeling zijn het maximaliseren van overlevingskansen en, als genezing niet mogelijk is, de progressie van de ziekte zo lang mogelijk uit te stellen. Dit doel wil men bereiken met zo weinig mogelijk aan de behandeling gerelateerde klachten voor de patiënt. De vraag nu en voor de toekomst is of de chirurgie van de oksel nog verder gereduceerd kan worden zonder dat dit ten koste gaat van de genezingskansen van de patiënten met borstkanker. Momenteel is de schildwachtklierprocedure de gouden standaard bij de behandeling van patiënten met tumoren van vijf centimeter of kleiner (cT1-2) zonder multicentriciteit en zonder recente chirurgische ingreep in het okselgebied. Bij grotere tumoren mag ook een schildwachtklierprocedure verricht worden, hoewel de opkomst van de schildwachtklier met behulp van de radio-actieve tracer lager is dan bij kleinere tumoren. Ook is het in Nederland inmiddels gebruikelijk om een echografisch onderzoek van de oksel te verrichten om pre-operatief te bevestigen dat er sprake is van een negatieve oksel. Als op de echografisch beelden verdachte afwijkingen worden gevonden kan een echogeleide cytologische punctie van die afwijkingen worden verricht, waarbij na een positieve uitslag direct overgegaan kan worden tot een okselklierdissectie.

Een belangrijke recente ontwikkeling op het gebied van de behandeling van patiënten met een positieve schildwachtklierbiopsie zijn de resultaten van de Amerikaanse Z0011 trial. In deze studie werden borstsparend behandelde patiënten met een positieve schildwachtklier gerandomiseerd tussen een aanvullende okselklierdissectie en een afwachtend beleid. De resultaten waren opmerkelijk. Na een mediane follow up van meer dan 6 jaar bedroeg de kans op een okselrecidief slechts 1% en deze kans verschilde niet tussen beide behandelgroepen. De resultaten van de Z0011 trial geven aan dat het misschien niet langer nodig is om een aanvullende okselklierdissectie uit te voeren bij schildwachtklierpositieve patiënten met een verder gunstig profiel. Een gunstig profiel wordt dan gedefinieerd als patiënten met een cT1-2 tumor die ook

adjuvante systemische therapie krijgen en die behandeld zijn met borstsparende ingreep aangevuld met radiotherapie van de borst, waarbij in ieder geval de onderkant van de oksel in het bestralingsveld ligt. Op basis van de resultaten van de Z0011 trial kan niet geconcludeerd worden of een okselklierdissectie ook achterwege gelaten kan worden bij patiënten met twee of meer positieve schildwachtklieren, patiënten die een mastectomie hebben ondergaan zonder aanvullend radiotherapie of patiënten die na borstsparende behandeling bestraald zijn met moderne technieken, zoals partiële of 3-dimensionele radiotherapie. Ook is op basis van de Z0011 resultaten niet vast te stellen wat de invloed is geweest van de adjuvante systemische behandeling op de regionale controle.

De Nederlandse populatie borstkankerpatiënten met een positieve schildwachtklierbiopsie verschilt van de patiënten die zijn behandeld in de Z0011 studie. De NABON Breast Cancer Audit laat zien dat in Nederland gemiddeld 60% van de borstkankerpatiënten tussen 2011-12 een borstsparende behandeling heeft ondergaan, waarna vervolgens bij 98% van deze patiënten aanvullende radiotherapie is toegepast. In de Z0011 studie kreeg 97% van alle patiënten adjuvante systemische therapie, meestal bestaand uit chemotherapie. Dit is ook anders dan bij ons in Nederland, waar maar 73% van de vrouwen met een positieve schildwachtklier jonger dan 70 jaar adjuvante chemotherapie hebben gekregen en waar slechts 3% van de patiënten ouder dan 70 jaar adjuvante chemotherapie heeft gekregen. Van de vrouwen met hormoonreceptorpositieve ziekte heeft 91% adjuvante endocriene therapie gekregen. Dit is belangrijk omdat de Early Breast Cancer Trial Co-operative groep laat zien dat adjuvante systeemtherapie een duidelijke invloed heeft op locoregionale controle.

Of de behandeling van de oksel bij borstkanker zou kunnen bestaan uit radiotherapie in de plaats van chirurgie is onderzocht in de AMAROS trial (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery). In deze studie werden patiënten met een positieve schildwachtklier biopsie gerandomiseerd tussen bestraling van de oksel of aanvullende okselklierdissectie. Na een mediane follow up van 6,1 jaar was er geen verschil in de kans op een okselklierrecidief tussen beide groepen: 0,54% na okselklierdissectie en 1,03% na radiotherapie van de oksel. Ook was er geen sprake van een verschil in de totale overleving en de ziektevrije overleving. Interessant hierbij is dat een deel van deze patiënten vier of meer positieve lymfklieren had maar dat dit in ieder geval tijdens de duur van deze studie niet resulteerde in een slechtere prognose in de radiotherapie-groep. De kwaliteit van leven verschildte ook niet tussen de twee behandelgroepen. De kans op lymfoedeem was groter in de groep met een okselklierdissectie (28% versus 14%), maar schouderklachten traden frequenter op in de radiotherapiegroep. Zoals iedere studie, roept ook de AMAROS trial weer nieuwe vragen op. Bijvoorbeeld hoe uitgebreid de okselklierdissectie dient te zijn en wat de optimale bestralingsvelden en -dosis zijn. Vervolgstudies dienen uit te wijzen of een

goede loko-regionale controle ook te realiseren is met een lagere stralingsdosis en of hierdoor de kans op fibrose in de oksel op de lange termijn kleiner is.

In Nederland bestaat discussie over de optimale benadering van de oksel en hoe de resultaten van de Z0011 studie, de AMAROS studie en ook de observationele studies zoals beschreven in dit proefschrift vertaald dienen te worden naar behandeladviezen. Het voorstel op dit moment is om bij patiënten met micrometastasen in de schildwachtklier een aanvullend okselkliertoilet achterweg te laten wanneer er tevens sprake is van gunstige prognostische factoren en adjuvant systemische behandeling. Bij patiënten met micrometastasen en ongunstige prognostische factoren, zoals een slechte differentiatiegraad van het tumorweefsel of een grote tumor, wordt geadviseerd dat deze patiënten mogen kiezen tussen aanvullende okselklierdissectie dan wel radiotherapie van de oksel. Hetzelfde geldt voor patiënten met een macrometastase in één of twee schildwachtklieren zonder ongunstige prognostisch factoren, die borstsparende therapie ondergaan en adjuvante systemische behandeling ontvangen.

Om bij de individuele patiënt te bepalen of een minder uitgebreide chirurgische behandeling van de oksel verantwoord is moet vastgesteld worden in welke mate de potentieel hogere kans op een okselklierrecidief zicht vertaalt in een hoger risico op overlijden. De meta-analyse van de Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) laat zien dat met het voorkomen van vier loko-regionale recieven in de eerste 10 jaar na de behandeling één sterftegeval voorkomen kan worden binnen een follow-up periode van 15 jaar. Wanneer aangenomen wordt dat dezelfde verhouding geldt voor okselklierrecidieven kan op basis van de resultaten van de Z0011 studie bepaald worden wat de invloed is op de overleving van het achterwege laten van een aanvullend okselkliertoilet bij patiënten met tumor van 5 centimeter of kleiner en een beperkte uitbreiding van de ziekte in de oksel. Wanneer hierdoor de kans op een okselklierrecidief binnen 10 jaar met 1% toeneemt zou dit resulteren in een toename van de sterfte met 0,25% na 15 jaar. In andere woorden: er zullen ongeveer 400 patiënten een aanvullende okselklierdissectie dienen te ondergaan om één sterftegeval te voorkomen. Het klinkt dus redelijk om door te gaan op de ingeslagen weg naar minder okselchirurgie en minder behandelingsgerelateerde morbiditeit en daarmee deze kleine toename in de kans op overlijden te accepteren.

Om de trend naar een minder invasieve behandeling van de oksel en een beter op de individuele patiënt toegesneden behandelplan te kunnen voortzetten, zal het nodig zijn om de beschikbare systemen te verbeteren waarmee de mate van uitbreiding van de ziekte in de oksel voorspeld kan worden. Van de patiënten met een macrometastasen in de schildwachtklier heeft maar 55% klieren elders in de oksel die positief zijn. Dit impliceert dat minstens 45% van alle patiënten met een positieve schildwachtklierbiopsie geen voordeel heeft van een aanvullende okselklierdissectie

maar wel het risico lopen om de bijwerkingen ervan te ondervinden. Daarnaast is het mogelijk dat een aanvullende okselklierdissectie niet nodig is bij patiënten die goed reageren op neoadjuvante chemotherapie. Dit is chemotherapie die wordt toegediend voorafgaand aan de operatie. Uit een recente retrospectieve studie in Zuid Nederland werd vastgesteld dat bij ongeveer een derde van de patiënten die behandeld zijn met neoadjuvante chemotherapie, en bij wie er voorafgaand aan die behandeling sprake was van positieve okselklieren, een complete pathologische remissie van de tumor was opgetreden (persoonlijke mededeling R.J. Schipper, Maastricht Universitair Medisch Centrum). De toename in het gebruik van neoadjuvante chemotherapie zal dus mogelijk ook resulteren in minder okselchirurgie bij vrouwen met borstkanker. Hierbij dient vermeld te worden dat het met de huidige nomogrammen nog niet goed mogelijk is om te voorspellen wie een complete remissie gaat hebben op systeemtherapie en wie niet. Bekend is dat de betrouwbaarheid van de schildwachtklierprocedure iets beter is als deze verricht wordt voordat de neo-adjuvante chemotherapie wordt gegeven. Maar het kan ook overwogen worden om de schildwachtklierprocedure na de afronding van de neo-adjuvante chemotherapie uit te voeren. Dit zou bij patiënten met een complete remissie immers resulteren in meer negatieve uitslagen van de schildwachtklierprocedure. Het vaker toedienen van neo-adjuvante chemotherapie in combinatie met het uitstellen van de schildwachtklierprocedure zou zowel voor patiënten met een klinisch negatieve oksel als voor patiënten met een klinisch positieve oksel voordelen kunnen hebben. Een nadeel van een schildwachtklierprocedure na de neo-adjuvante chemotherapie is een lager opsporingspercentage en een hogere kans op fout-negatieve uitslagen. Deze nadelen moeten worden afgewogen tegen het aantal patiënten bij wie een onnodig okselklierdissectie kan worden voorkomen doordat sprake is van een volledig remissie van de tumor door de neo-adjuvante chemotherapie.

Met het groeiende inzicht in de moleculaire mechanismen die leiden tot borstkanker en de daarmee samenhangende verbeteringen in de systemische behandeling van de ziekte, ligt het in de lijn der verwachting dat een chirurgische behandeling van de oksel in de toekomst voor steeds minder patiënten noodzakelijk is. Ook verbeteringen in nomogrammen om de uitgebreidheid van de ziekte in de oksel te kunnen voorspellen gaan waarschijnlijk leiden tot een selectiever gebruik van het okselkliertoilet en dus beter maatwerk in de behandeling van borstkankerpatiënten. Daarnaast wordt het wellicht mogelijk om patiënten met een klinisch negatieve oksel te identificeren bij wie het vanuit het oogpunt van loko-regionale controle van de ziekte veilig is om zelfs de schildwachtklierprocedure achterwege te laten en bij wie de keuze voor adjuvante systemische behandeling bepaald kan worden op basis van de kenmerken van de primaire tumor. Een prospectief gerandomiseerd onderzoek, dat binnenkort in Nederland van start gaat, moet hierover uitsluitsel gaan geven.

Op basis van bovengenoemde nieuwe inzichten en de nog op stapel staande onderzoeken kan geconcludeerd worden dat de verschuiving naar een minder invasieve chirurgische behandeling van de oksel bij patiënten met borstkanker zal doorzetten. De eerstvolgende voor de hand liggende stap na de publicatie van de resultaten van de 20011 trial is dat bij geen enkele patiënt met een uitzaaiing in de schildwachtlier automatisch een okselklierdissectie wordt uitgevoerd, tenzij er sprake is van factoren die wijzen op zeer uitgebreide tumorgroei in de oksel. Dit zou al een radicaal andere benadering zijn dan het tot voor kort geldende beleid om bij alle patiënten met een positieve schildwachtlier een aanvullende okselklierdissectie te verrichten. Van deze nog selectievere toepassing van de okselklierdissectie gaan in Nederland de komende jaren duizenden patiënten baat hebben, omdat hun kans op lymfoedeem en andere klachten in de arm en schouder zal afnemen.